

明 細 書

抗コロナウイルス剤

## 技術分野

5 本発明は、抗コロナウイルス剤、抗 SARS 剤及び SARS の治療方法に関する。

## 背景技術

2003 年、アジアの国々において重症呼吸器症候群（SARS；Severe Acute Respiratory Syndrome）が大流行した（感染症学雑誌 第 77 巻 第 5 号 第 303～309 頁参照）。しかしながら、SARS の原因であるコロナウイルス（SARS 関連コロナウイルス；以下、「SARS ウイルス」という。）は、新種のウイルスであり、このウイルスに対する有効な治療薬は未だ見付かっていない。

Rockefeller 大学の David Ho 教授らは HIV の侵入阻害剤 T20 (Fuseon) が SARS コロナウイルスに有効であるとの知見を報道している。

15      しかしながら、T20 も含めて種々の抗 HIV 剤を SARS ウイルスに適用してもほとんど効果が得られていない。また、グリチルリチンが SARS ウイルスに対して有効であるという知見が発表されたが（Lancet, 361, p.2045-46, 2003 参照。）、その効果は非常に弱い。

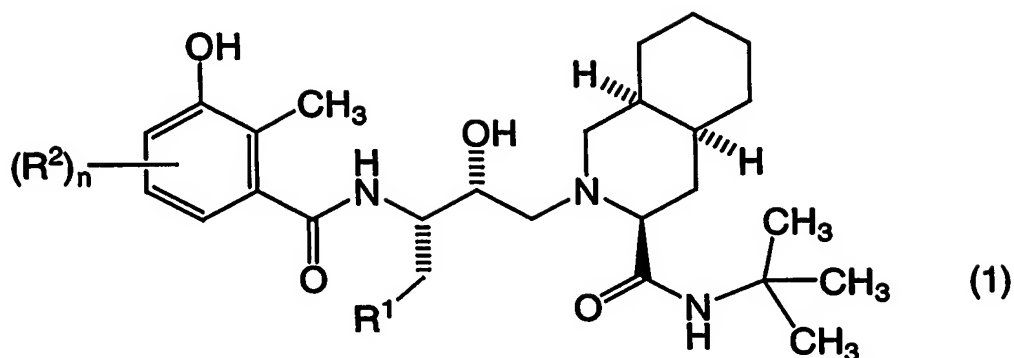
20 発 明 の 開 示

本発明の主な目的は、抗コロナウイルス活性の高い化合物又は薬剤を提供することにある。

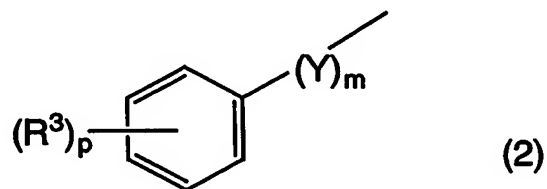
本発明者は、CDC より解読された SARS コロナウイルスのゲノムをバイオインフォマティクスを用いて独自に解析した結果、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）がヒトに感染するメカニズムと、SARS ウイルスとがヒトに感染するメカニズムとが類似しているという知見を得た。そして、本発明者は、鋭意研究を重ねた結果、抗 HIV 薬として知られている化合物のうち特定のものが高い抗コロナウイルス効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の抗コロナウイルス剤、抗 SARS 剤及び SARS の治療方法を提供する

ものである。

項1. 一般式(1)

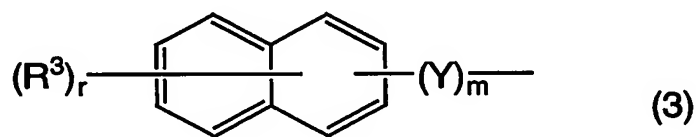


5 [式中、 $R^1$ は一般式(2)又は一般式(3)



[ $Y$ はS、O又はNHを示す。 $R^3$ は $C_1-C_4$ のアルキル基、 $C_1-C_4$ のアルコキシ基、 $C_1-C_4$ のアルキルアミノ基、アミド基、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。 $m$ は0又は1を示し、 $p$ は0又は1~5の整数を示す。]

10 す。]



[ $Y$ 、 $R^3$ 及び $m$ は上述したのと同じである。 $p$ は0又は1を示し、 $r$ は0又は1~6の整数を示す。]

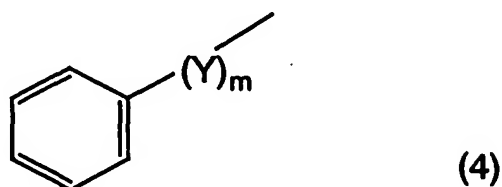
$R^2$ は $C_1-C_4$ のアルキル基、 $C_1-C_4$ のアルコキシ基、 $C_1-C_4$ のアルキルアミノ基、アミド基、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。 $n$ は

15

0 又は 1～3 の整数を示す。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗コロナウイルス剤。

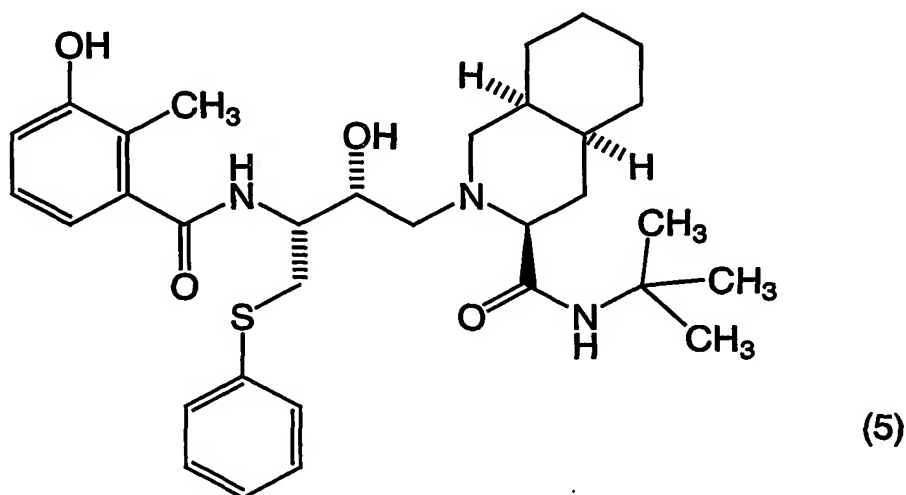
2. 一般式(1)において  $R^1$  が一般式(4)

5



[Y は S、O 又は NH を示す。m は 0 又は 1 を示す。] である項 1 に記載の抗コロナウイルス剤。

10 3. 一般式(1)で表される化合物が一般式(5)で表される化合物である項 1 に記載の抗コロナウイルス剤。



4. コロナウイルスが SARS 関連コロナウイルスである項 1～3 のいずれかに記載の抗コロナウイルス剤。

15

5. 一般式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩がメタンスルホン酸塩

である項1～4のいずれかに記載の抗コロナウイルス剤。

6. 項1～5のいずれかに記載の抗コロナウイルス剤を有効成分とし、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含有する抗SARS剤。

5

7. 項6に記載の抗SARS剤を用いたSARSの治療方法。

### 図面の簡単な説明

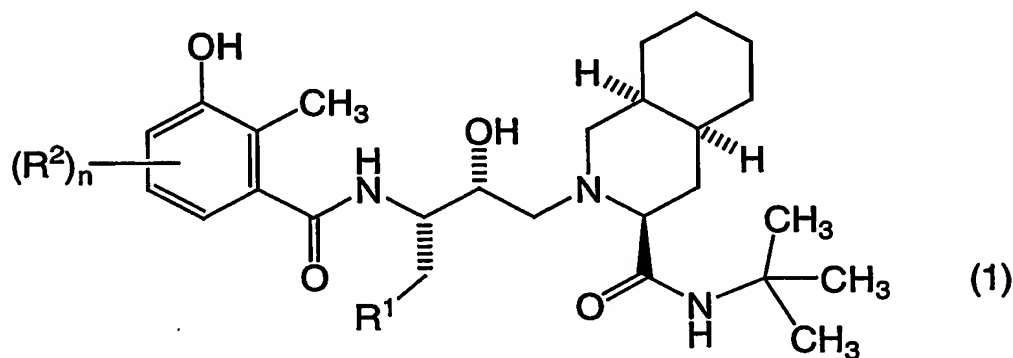
図1は、ネルフィナピルの有無によるSARSウイルス培養の結果を示す。Aはネルフィナビル非存在下におけるペロ毒素の電子顕微鏡写真、Bはネルフィナビル存在下におけるペロ毒素の電子顕微鏡写真、Cはネルフィナビル非存在下における免疫蛍光抗体法により染色した結果、Dはネルフィナビル存在下における免疫蛍光抗体法により染色した結果、Eはペロ毒素中のSARSウイルスのRNA量(E)を示す。

15

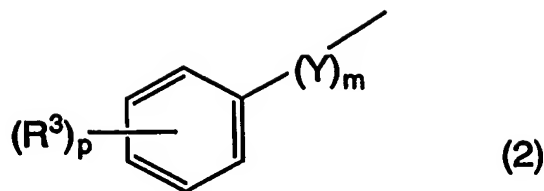
### 発明を実施するための最良の形態

本発明の抗コロナウイルス剤は、一般式(1)

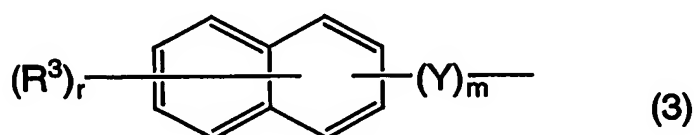
20



[式中、R¹は一般式(2)又は一般式(3)]

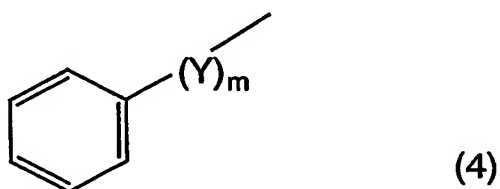


- [Y は S、O 又は NH を示す。R<sup>3</sup>は C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルコキシ基、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルキルアミノ基、アミド基、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。m は 0 又は 1 を示し、p は 0 又は 1~5 の整数を示す。]



- [Y、R<sup>3</sup>及び m は上述したのと同じである。p は 0 又は 1 を示し、r は 0 又は 1~6 の整数を示す。]
- 10 R<sup>2</sup>は C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルキル基、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルコキシ基、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> のアルキルアミノ基、アミド基、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。n は 0 又は 1~3 の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴とする。

- また、本発明の抗 SARS 剤は、本発明の抗コロナウイルス剤を有効成分とし、
- 15 薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含有することを特徴とする。また、本発明の SARS の治療方法は、本発明の抗 SARS 剤を用いることを特徴とする。
- 一般式(1)において、好ましい R<sup>1</sup>は下記一般式(4)で表される。



[YはS、O又はNHを示す。mは0又は1を示す。]

より好ましい $R^1$ は下記一般式(6)で表される。

- 上記一般式(1)～(5)において、それぞれ $R^2$ が複数存在する場合には、同一の置換基であっても異なる置換基であってもよい。 $R^3$ 及び $R^4$ が、各々、複数存在する場合も同様に、同一の置換基であっても異なる置換基であってもよい。

$C_1-C_4$ のアルキル基は、直鎖であっても、分岐鎖であってもよい。好ましくは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等が例示できる。

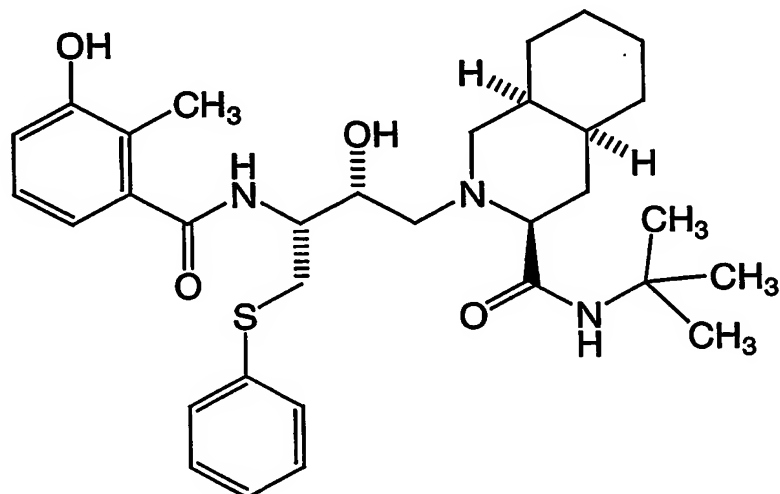
- 10  $C_1-C_4$ のアルコキシ基は、直鎖であっても、分岐鎖であってもよい。好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が例示できる。

- 15  $C_1-C_4$ のアルキルアミノ基は、直鎖であっても、分岐鎖であってもよい。好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基等が例示できる。

また、ハロゲン原子としては、F、Cl、Br又はIが例示できる。

本発明において特に好ましい一般式(1)で表される化合物は、下記の一般式(5)で表されるネルフィナビル (Nelfinavir) である。

20



(5)

一般式(1)で表される化合物又はその塩がコロナウイルスの増殖を抑制するため、SARS を治療又は予防することができ、特に SARS ウイルスに効果が高い。

- 5 SARS ウイルスは、SARS 又はそれに類似する疾患の原因となるコロナウイルス又はその近縁種であれば、その種類は限定されない。

本発明において、薬学的に許容される塩としては、その塩が抗 SARS ウイルス効果を示すことができれば限定されない。例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、  
10 フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が例示できる。これらの中でも有機酸塩が好ましく、更に好ましくはメタンスルホン酸である。

一般式(1)で表される化合物又はその塩は、常法によって製造することができる（例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.24, p.3979-3985  
15 等参照。）。また、本発明の化合物の一例であるネルフィナビル又はネルフィナビル・メタンスルホン酸塩は公知の化合物であり、常法（例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.24, p.3979-3985 等参照。）を用いて製造することもできるし、市販されているものを使用することもできる。

20 一般式(1)で表される化合物又はその塩を製造した場合には、通常分離手段により容易に単離精製できる。該手段としては、例えば吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。また、NMR 等通常の確認手段により本発明の化合物が得られたことを確認することができる。

25 更に、一般式(1)で表される化合物又はその塩において、遊離のカルボキシル基を有するものは、これを常法に従いアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができ、これらも遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明に包含される。

一般式(1)で表される化合物又はその塩は、必要に応じて、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと共に用いられて SARS の治療のための抗 SARS 剤（以下、「本発明医薬組成物」という。）として使用することができる。

担体としては、製剤の使用形態に応じて通常使用される、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤又は賦形剤などを例示  
5 でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

該製剤形態としては各種のものが治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤など）、噴霧剤、エアゾール剤、吸入剤、徐放性マイクロカプセル剤などを  
10 例示できる。

本発明医薬組成物中に含まれる有効成分の量は、広範囲から適宜選択されるが、通常約 0.00001～70 重量%、好ましくは 0.0001～5 重量%程度の範囲とするのが適当である。

また本発明医薬組成物中には、各種添加剤、例えば緩衝剤、等張化剤、キレート剤などをも添加することができる。ここで緩衝剤としては、リン酸、酢酸、ク  
15 エン酸、ε-アミノカプロン酸、グルタミン酸及び／又はそれらに対応する塩（例えばそれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩）などを例示できる。等張化剤としては、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、糖類、グリセリンなどを例示できる。  
20 またキレート剤としては、例えばエデト酸ナトリウム、クエン酸などを例示できる。

本発明医薬組成物は、溶液製剤として使用できる他に、これを凍結乾燥化し保存し得る状態にした後、用時水、生理的食塩水などを含む緩衝液などで溶解して適当な濃度に調製した後に使用することも可能である。

また、本発明医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、粉末剤、顆粒剤、カプセル剤などの固体投与形態や、溶液、懸濁剤、乳剤、シロップ、エリキシルなどの液剤投与形態に調製されてもよい。これらは更に投与経路に応じて経口剤、非経口剤、  
25 経鼻剤、経膈剤、坐剤、舌下剤、軟膏剤などに分類され、それぞれ通常の方法に従い、調合、成形乃至調製することができる。



例えば、錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、ケイ酸カルシウム、リン酸カリウムなどの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、

5 カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、クロスボビドンなどの崩壊剤、ポリオキシ

10 エチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリドなどの界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸マグ

15 ネシウム等のステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などを使用できる。

更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或は二重錠乃至多層錠とすることができる。

20 丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などを使用できる。

カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分を上記で例示した各種の製剤

25 担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセルなどに充填して調製される。

経口投与用液体投与形態は、慣用される不活性希釈剤、例えば水、を含む医薬的に許容される溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップ、エリキシルなどを包含し、更に湿潤剤、乳剤、懸濁剤などの助剤を含ませることができ、これらは常法に従い調製される。

非経口投与用の液体投与投与形態、例えば滅菌水性乃至非水性溶液、エマルジョン、懸濁液などへの調製に際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及びオリーブ油などの植物油などを使用でき、また注入可能な有機エステル類、例えばオレイン酸エチルなどを配合できる。これらには更に通常の溶解補助剤、緩衝剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、分散剤などを添加することもできる。滅菌は、例えばバクテリア保留フィルターを通過させる濾過操作、殺菌剤の配合、照射処理及び加熱処理などにより実施できる。また、これらは使用直前に滅菌水や適当な滅菌可能媒体に溶解することのできる滅菌固体組成物形態に調製することもできる。

坐剤や膣投与用製剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン及び半合成グリセライドなどを使用できる。

15 噴霧剤、エアゾール剤、吸入剤、経鼻又は舌下投与用組成物は、周知の標準賦形剤を用いて、常法に従い調製することができる。

なお、本発明医薬組成物中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品などを含有させることもできる。

上記医薬製剤の投与方法は、特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などに応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖やアミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与され、経膣剤は膣内投与され、経鼻剤は鼻腔内投与され、舌下剤は口腔内投与される。

25 上記医薬製剤の投与量は、特に限定されず、所望の治療効果、投与方法、治療期間、患者の年齢、性別その他の条件などに応じて広範囲より適宜選択されるが、一般的には、通常成人に対して有効成分量が、1日体重 1kg 当り、約 0.01mg～100mg 程度、好ましくは約 0.1mg～50mg 程度とするのがよく、該製剤は 1日に 1 回又は数回に分けて投与することができる。

また、本発明の治療方法において、抗 SARS 剤は、例えば、他の抗ウイルス剤と併用することも可能である。

### 発明を実施するための最良の形態

- 5      以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

- 10      フランクフルト大学の Dr. Doerr から入手したベロ細胞を 96 穴プレートにまき、1 日間培養してコンフルエントにした。その後、培養液を入れ替えて、種々の濃度 (40nM、200nM、1  $\mu$ M、5  $\mu$ M、10  $\mu$ M、50  $\mu$ M) の市販されているネルフィナビル・メタンスルホン酸塩及び種々の濃度 (1  $\mu$ M、10  $\mu$ M、100  $\mu$ M) の市販されているグリチルリチンをそれぞれ添加した。

- 15      ネルフィナビル又はグリチルリチンを添加して 1 時間後、SARS ウイルスに感染させた。ベロ細胞に SARS ウイルスを感染させて 36 時間後に、MTT アッセイを用いてベロ細胞の生存によって本発明の化合物の効果を確認し、EC<sub>50</sub> (ウイルス感染による細胞変性効果をコントロール値の 50%抑制するのに必要な化合物の濃度)、CC<sub>50</sub> (ベロ細胞を 50%死滅させる化合物の細胞毒性濃度) 及び SI (= CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>) を求めた。結果を表 1 に示す。

表 1

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	SI (選択指数)
ネルフィナビル	0.0484	14.6	301.6
グリチルリチン	364.5	>24304	>66

20

この表から、ネルフィナビルはポジティブコントロールであるグリチルリチンよりも非常に高い抗 SARS ウイルス効果を示すことがわかった。さらに、ネルフィナビルの細胞毒性も、グリチルリチンに比し非常に低いこともわかった。

- 25      また、10  $\mu$ M の濃度のネルフィナビルを用いた際のベロ細胞の形態、死滅の様子を光学顕微鏡を用いて観察し、電子顕微鏡写真 (図 1A 及び図 1B) を撮影した。図 1A から、ネルフィナビルを投与しなかったベロ細胞は SARS ウイルス

の増殖により死滅していくことがわかった。また、図 1B より、ネルフィナビルを投与したペロ細胞は、SARS ウイルスの増殖が抑制されたため、正常細胞と同じ形態を示すことがわかった。

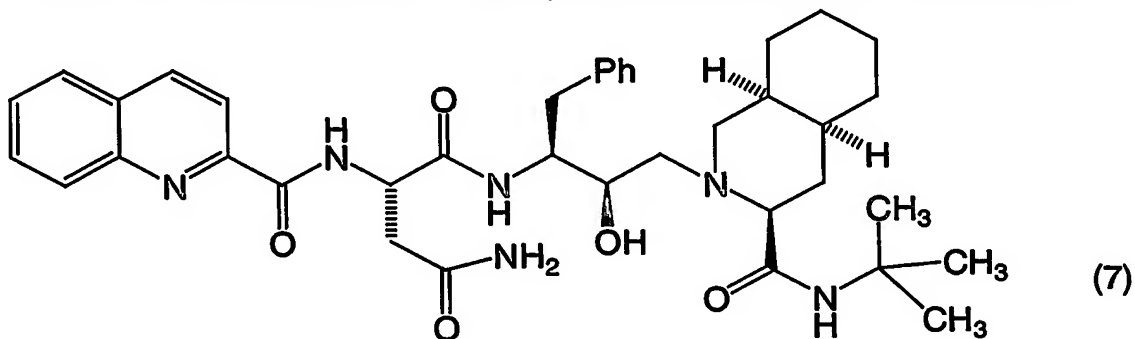
また、同様の実験条件において、免疫蛍光抗体法により観察した。図 1C より、  
5 ネルフィナビルを投与しなかったものは、SARS ウイルスの感染の広がりが顕著であることがわかった。

また、図 1D から、ネルフィナビルを投与したペロ細胞は、SARS ウイルスの感染の広がりが有意に抑制されていることがわかった。

次に、同様の実験を行い、ペロ毒素中に存在する SARS ウイルスの RNA 量を  
10 RT-PCR により測定した。結果を図 1 の E に示す。この結果から、ネルフィナビルは SARS ウイルスの増殖を強く抑制することがわかった。

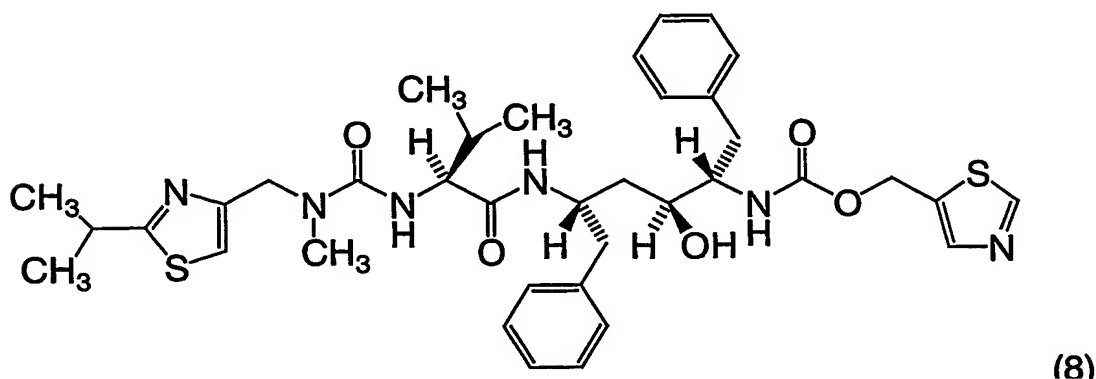
#### 比較例 1

ネルフィナビルの代わりに、一般式(7)で表されるサキナビル (saquinavir)



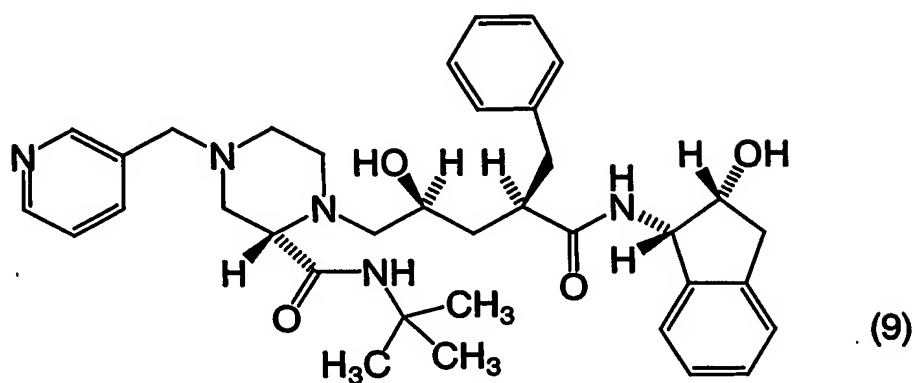
15

一般式(8)で表されるリトナビル (ritonavir)



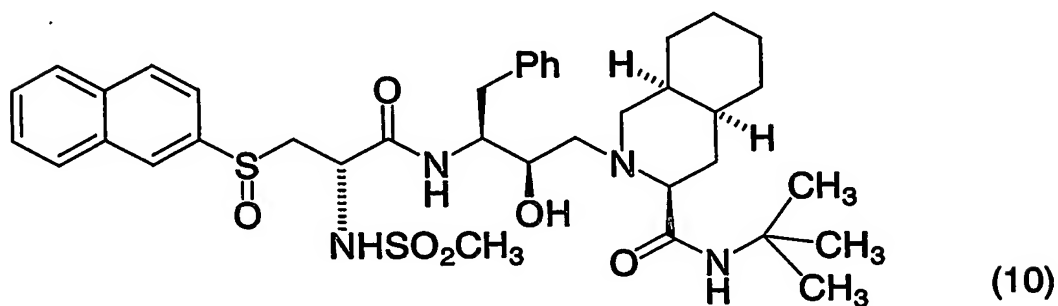
13

一般式(9)で表されるクリキシバン (crixivan)



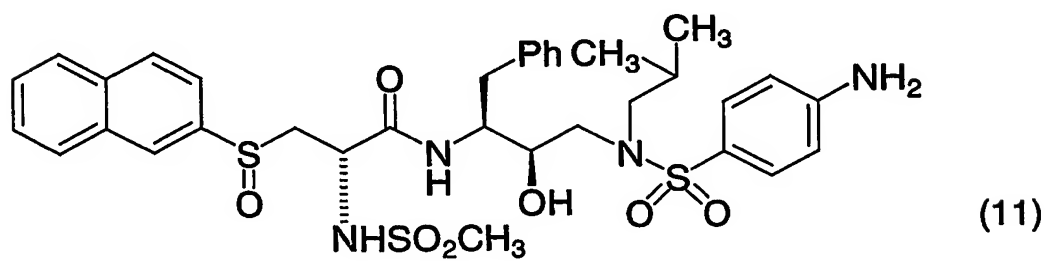
5

一般式(10)で表される TYA5

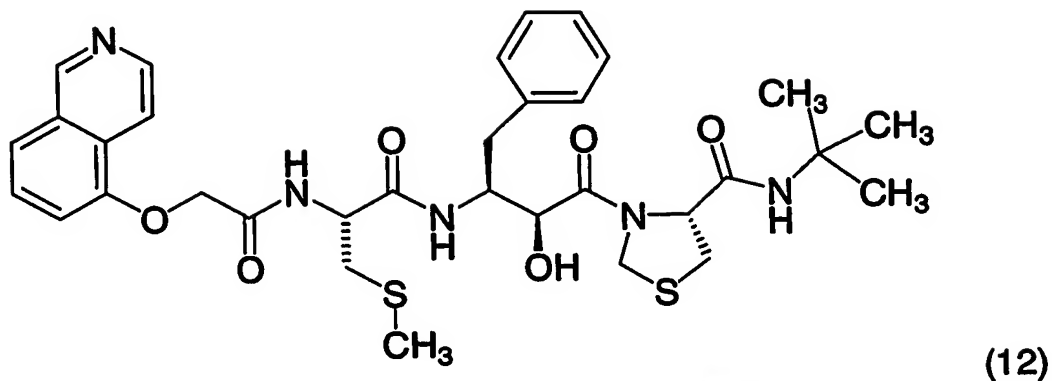


一般式(11)で表される TYB5

10



一般式(12)で表される KNI-272



をそれぞれ用いた他は、実施例 1 と同様にして実験を行った。

これらのうち、どの化合物も、10  $\mu$ M の濃度を用いても抗 SARS ウイルス効果を示さなかった（データ示さず）。

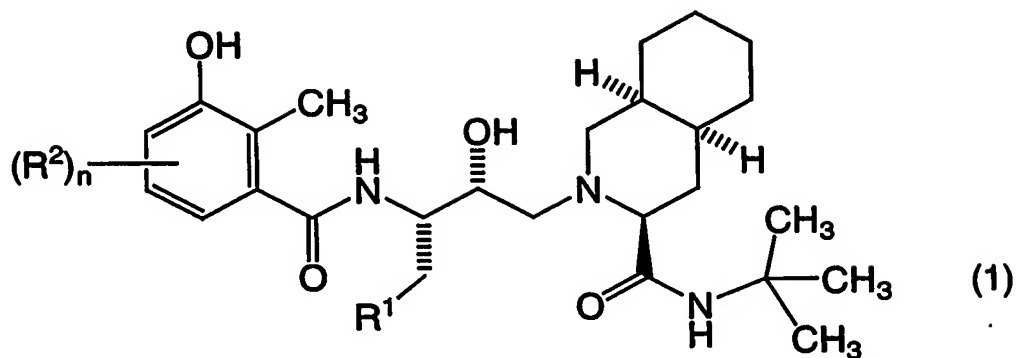
5

#### 産業上の利用の可能性

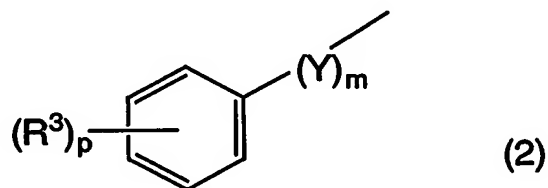
本発明によれば、一般式(1)で表される化合物又はその塩を有効成分とする抗  
コロナウイルス剤、該抗コロナウイルス剤を有効成分とする抗SARS剤及び該抗  
10 SARS剤を用いるSARSの治療方法が提供される。本発明により、コロナウイル  
ス、特にSARS関連ウイルスによる疾患を治療しうる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)

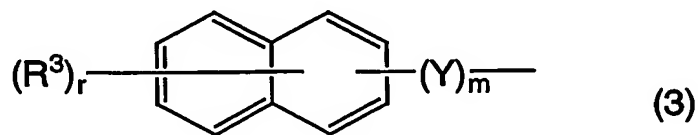


5

[式中、 $R^1$ は一般式(2)又は一般式(3)]

[YはS、O又はNHを示す。 $R^3$ は $C_1-C_4$ のアルキル基、 $C_1-C_4$ のアルコキシ基、 $C_1-C_4$ のアルキルアミノ基、アミド基、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。mは0又は1を示し、pは0又は1～5の整数を示す。]

10

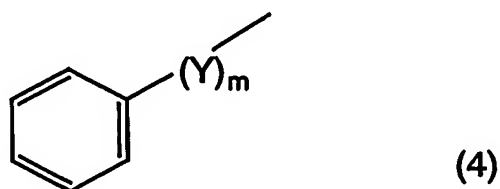


[Y、 $R^3$ 及びmは上述したのと同じである。pは0又は1を示し、rは0又は1～6の整数を示す。]

15  $R^2$ は $C_1-C_4$ のアルキル基、 $C_1-C_4$ のアルコキシ基、 $C_1-C_4$ のアルキルアミ

ノ基、アミド基、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子を示す。n は 0 又は 1～3 の整数を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗コロナウイルス剤。

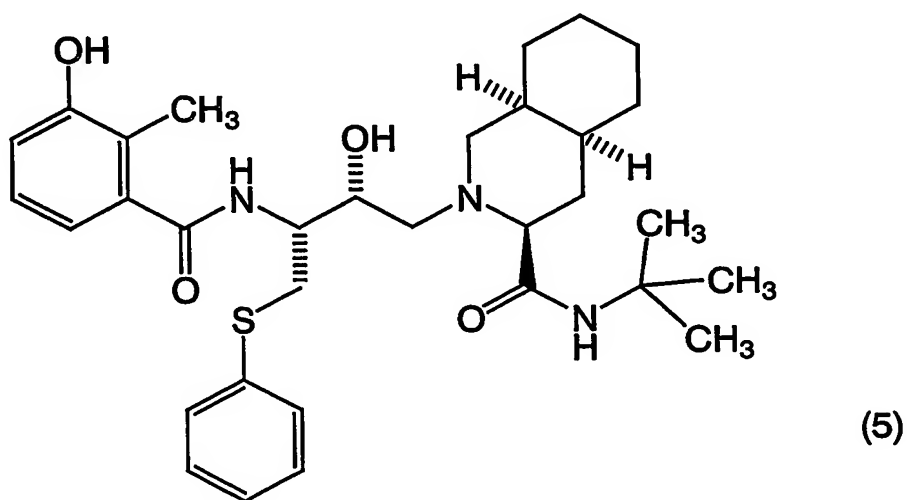
5 2. 一般式(1)において R<sup>1</sup>が一般式(4)



[Y は S、O 又は NH を示す。m は 0 又は 1 を示す。] である請求項 1 に記載の抗コロナウイルス剤。

10

3. 一般式(1)で表される化合物が一般式(5)で表される化合物である請求項 1 に記載の抗コロナウイルス剤。



15

4. コロナウイルスが SARS 関連コロナウイルスである請求項 1～3 のいずれか



に記載の抗コロナウイルス剤。

5. 一般式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩がメタンスルホン酸塩である請求項1～4のいずれかに記載の抗コロナウイルス剤。

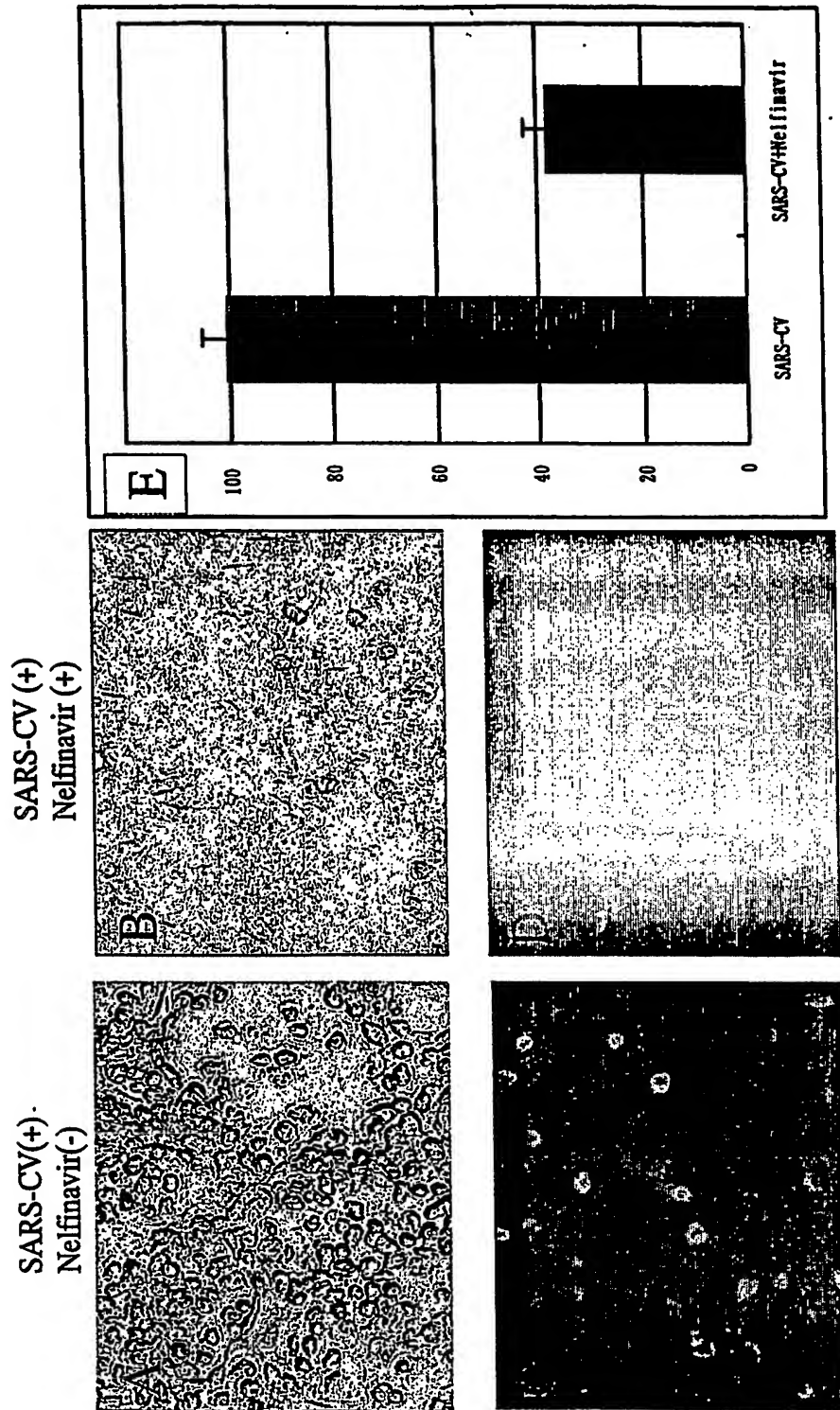
5

6. 請求項1～5のいずれかに記載の抗コロナウイルス剤を有効成分とし、薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤を含有する抗SARS剤。

7. 請求項6に記載の抗SARS剤を用いたSARSの治療方法。

10

Fig. 1



Rest Available Copy

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010352

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/472, A61P31/12, C07D217/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/472, A61P31/12, C07D217/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOLMES, Kathryn V., SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy, The Journal of Clinical Investigation, June 2003, Vol.111, No.11, pages 1605 to 1609	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 October, 2004 (07.10.04)

Date of mailing of the international search report  
26 October, 2004 (26.10.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010352

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JP 9-501443 A (Agouron Pharmaceuticals, Inc.), 10 February, 1997 (10.02.97), Full text</p> <p>&amp; WO 95/09843 A1                      &amp; US 5484926 A  &amp; US 5824688 A                      &amp; US 5827858 A  &amp; US 5827859 A                      &amp; US 5827891 A  &amp; US 5834467 A                      &amp; US 5837710 A  &amp; US 5846993 A                      &amp; US 5852043 A  &amp; US 5859002 A                      &amp; US 5952343 A  &amp; US 6162812 A                      &amp; US 6271235 B1  &amp; US 2002/0077338 A1              &amp; US 6525215 B2  &amp; US 2003/0216569 A1              &amp; US 6693199 B2  &amp; EP 722439 A1                      &amp; EP 889036 A1  &amp; EP 1340744 A2                      &amp; JP 11-310573 A  &amp; AU 9479674 A                      &amp; NO 9601382 A  &amp; FI 9601449 A                      &amp; ZA 9407815 A  &amp; BR 9407782 A                      &amp; CN 1131942 A  &amp; NZ 275633 A                      &amp; NZ 329626 A</p>	1-6
Y	<p>PATICK, A.K. et al., Antiviral and Resistance. Studies of AG1343, an Orally Bioavailable Inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Protease, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996, Vol.40, No.2, pages 292 to 297</p>	1-6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/010352

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 7 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Best Available Copy

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/472, A61P31/12, C07D217/26

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/472, A61P31/12, C07D217/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	HOLMES, Kathryn V., SARS coronavirus: a new challenge for prevention and therapy, The Journal of Clinical Investigation, June 2003, Vol. 111, No. 11, pp. 1605-1609	1-6
Y	JP 9-501443 A (アグーロン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 1997. 02. 10, 全文 & WO 95/09843 A1 & US 5484926 A & US 5824688 A & US 5827858 A & US 5827859 A & US 5827891 A & US 5834467 A & US 5837710 A & US 5846993 A & US 5852043 A & US 5859002 A & US 5952343 A & US 6162812 A & US 6271235 B1	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 10. 2004

国際調査報告の発送日

26.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	& US 2002/0077338 A1 & US 6525215 B2 & US 2003/0216569 A1 & US 6693199 B2 & EP 722439 A1 & EP 889036 A1 & EP 1340744 A2 & JP 11-310573 A & AU 9479674 A & NO 9601382 A & FI 9601449 A & ZA 9407815 A & BR 9407782 A & CN 1131942 A & NZ 275633 A & NZ 329626 A  PATICK, A. K. et al., Antiviral and Resistance Studies of AG1343, an Orally Bioavailable Inhibitor of Human Immunodeficiency Virus Protease, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996, Vol.40, No.2, pp.292-297	1 - 6

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ 7 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲7は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。